





MEDICAMENT IMPLANTABLE A EFFET PROLONGE.**Publication number:** JP4506471 (T)**Publication date:** 1992-11-12**Inventor(s):****Applicant(s):****Classification:**

- international: A61K9/00; A61K9/20; A61K9/22; A61K31/7036; A61K47/02; A61L27/00; A61L27/54; A61K9/00; A61K9/20; A61K9/22; A61K31/7028; A61K47/02; A61L27/00; (IPC1-7): A61K9/00; A61K47/02; A61L27/00

- European: A61K9/00M5D; A61K9/20H2; A61K9/20H6F; A61K31/7036; A61L27/54

Application number: JP19910518175T 19911022**Priority number(s):** WO1991FR00837 19911022; FR19900013424 19901026**Also published as:**

 FR2668367 (A1)
 MX9203526 (A1)
 JP7102224 (B)
 WO9207554 (A1)
 ES2062896 (T3)

more >>

Abstract not available for JP 4506471 (T)

Abstract of corresponding document: **FR 2668367 (A1)**

A material is provided which can be implanted in living tissue, particularly bony tissue, and has a biodegradation rate matching the rate at which the tissue regenerates. The material may include an active substance providing an extended therapeutical effect. Said material includes (a) a calcium phosphate having an apatitic or triclinic structure and containing HPO₄ and PO₄ groupings; (b) a biodegradable oside or polyoside, particularly dextran; (c) as required, an active substance having amine groupings such as netilmicin and/or gentamicin in sulphate form. The implantable material can be produced without using heat by compacting the various components in powder form.

Data supplied from the **esp@cenet** database — Worldwide

⑩ 日本国特許庁(J P)
⑫ 公表特許公報(A)

⑪ 特許出願公表

平4-506471

⑬ 公表 平成4年(1992)11月12日

⑭ Int. Cl.⁵
A 61 L 27/00
A 61 K 9/00
47/02

識別記号
J
G
B

庁内整理番号
7038-4C
7329-4C
7329-4C

審査請求有
予備審査請求 未請求

部門(区分) 1(2)

(全 7 頁)

⑮ 発明の名称 生物分解可能な移植可能な材料及びその製造方法

⑯ 特 願 平3-518175

⑰ 出 願 平3(1991)10月22日

⑱ 翻訳文提出日 平4(1992)6月25日

⑲ 国際出願 PCT/FR91/00837

⑳ 国際公開番号 WO92/07554

㉑ 国際公開日 平4(1992)5月14日

優先権主張 ㉒ 1990年10月26日 ㉓ フランス(F R) ㉔ 90/13424

㉕ 発 明 者 ルビュグル アルベール フランス共和国 31650 サンーオラン リュ デュ パノラミク 17

㉖ 出 願 人 サントル ナショナル ド ラ フランス共和国 75700 パリ ケ アナトール フランス 15
ルシエルシュ シアンティフ
イク(セ.エヌ.エル.エ
ス.)

㉗ 代 理 人 弁理士 渡辺 迪孝

㉘ 指 定 国 AT(広域特許), AU, BE(広域特許), CA, CH(広域特許), DE(広域特許), DK(広域特許), ES(広域特許), FR(広域特許), GB(広域特許), GR(広域特許), IT(広域特許), JP, LU(広域特許), NL(広域特許), SE(広域特許), US

最終頁に続く

要 求 の 範 囲

1. 生物分解速度が、問題とされる組織の再生速度によって調節可能な材料を得ることが出来る燐酸カルシウムを生物分解可能な配糖体又はポリ配糖体と混合することより成る、生きた組織内に移植可能な材料を製造する方法に於て、

・ HPO₄ 群及び PO₄ 群の両者を含む燐灰石又は三斜晶系構造を有する燐酸カルシウムを利用し、

・ 前記材料の要求される速度と共に増加するような配糖体又はポリ配糖体の比率の混合を行う、

ことを特徴とする方法。

2. y が 1 よりも大きい か 零に等しく、2 よりも小さい か 2 に等しく、 x が 零よりも大きい か 零に等しく、1 よりも小さい として次の式、



を有する燐酸カルシウムを利用することを特徴とする請求の範囲第1項に記載された方法。

3. 燐酸カルシウムを粉末状の配糖体又はポリ配糖体と混合し、又この混合物を締め固めることを特徴とする請求の範囲第1項又は第2項の何れか1項に記載された方法。

4. 延長された治療効果を有する移植可能な材料を製造する目的で、前記混合物に要求される治療効果を生じさせることが出来、HPO₄ 群及び PO₄ 群を有する燐酸カルシウム上に固定出来るようになすアミン群を含む活性物質を添加することを特徴とする請求の範囲第1項、第2項又は第3項の何れか1項に記載された方法。

5. 前記燐酸カルシウム、前記活性物質及び粉末状の前記

配糖体又はポリ配糖体を混合し、又この混合物を締め固めることを特徴とする請求の範囲第4項に記載された方法。

6. (a) HPO₄ 群及び PO₄ 群の両者を含む燐灰石又は三斜晶系構造を有する燐酸カルシウムと、

(b) 生物分解可能な配糖体又はポリ配糖体と、

を含む材料によって組織に適用される生物分解速度を得る目的で請求の範囲第1項、第2項又は第3項の何れか1項による方法を実施することにより製造される生きた組織内に移植可能な材料。

7. 前記燐酸カルシウムが、

y が 1 よりも大きい か 零に等しく、2 よりも小さい か 2 に等しく、 x が 零よりも大きい か 零に等しく、1 よりも小さい として次の式、



を有する燐酸塩であることを特徴とする請求の範囲第6項に記載された材料。

8. 請求の範囲第4項又は第5項の何れか1項による方法を実施することにより製造され、又

(a) HPO₄ 群及び PO₄ 群の両者を含む燐灰石又は三斜晶系構造を有する燐酸カルシウムと、

(b) 生物分解可能な配糖体又はポリ配糖体と、

(c) アミン群を含み、要求される治療効果を生じ得る少なくとも1つの活性物質と、
を含んでいる遅延された治療効果を有する生きた組織内に移植可能な材料。

9. 前記燐酸カルシウムが、

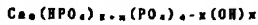
特表平4-506471 (2)

y が 1 よりも大きいとか零に等しく、2 よりも小さいとか 2 に等しく、 x が零よりも大きいとか零に等しく、1 よりも小さいとして次の式、



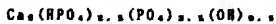
を有する燐酸塩であることを特徴とする請求の範囲第 8 項に記載された材料。

10. (a) 前記燐酸カルシウムが、
 x が零よりも大きく 1 よりも小さいとして、次の式



を有する燐灰石状のオクタ燐酸カルシウムより成っている請求の範囲第 6 項乃至第 9 項の何れか 1 項に記載された移植可能な材料。

11. (a) 前記燐酸塩が燐灰石状のオクタ燐酸カルシウムであって、そのパラメーター x が 0.5 (±20%) に近く、



に近い式を有するようになされている請求の範囲第 10 項に記載された移植可能な材料。

12. (b) 前記ポリ配糖体がデキストランである請求の範囲第 6 項乃至第 11 項の何れか 1 項に記載された移植可能な材料。

13. 前記デキストランの重量による比率が前記混合物の 1% 乃至 30% の間である請求の範囲第 12 項に記載された移植可能な材料。

14. (c) 前記活性物質が水溶性の塩の形態を有することを特徴とする請求の範囲第 8 項に記載された移植可能な材料。

15. 前記活性物質が硫酸塩の形態のネチルマイシン及び／

又はゲンタマイシンであることを特徴とする請求の範囲第 14 項に記載された移植可能な材料。

16. 前記混合物の重量による 1% 乃至 30% の間のデキストランの比率と、

前記混合物の重量による 0.1% 乃至 30% の間の活性物質の比率と、

を含んでいることを特徴とする請求の範囲第 8 項に記載された移植可能な材料。

明 細 書

生物分解可能な移植可能な材料及びその製造方法

本発明は生きた組織内、特に骨質の組織内に移植可能な新規な材料に関する。本発明は組織の再生に適用され、所望の場合に長期の治療上の効果を得る為に活性物質と組合せ可能な生物分解速度を有する材料を準備することを企図するものである。

生きた組織、特に骨質の組織内に移植を行う材料又はマトリックスは組織の「欠陥」を補償し、所望の場合に活性物質を解放可能なものとして公知である。このような移植マトリックスは現在 4 つの範疇に分類されている。

まず第 1 に活性物質の局所的な解放に利用され、全身的な方法でその管理を回避させる若干の重合体（例えばポリメタクリル酸メチル PMMA）のような生物分解不可能のものが存在する。これらのマトリックスは活性物質を解放した後でこれらのマトリックスを抽出する為に更に他の外科的な作業を必要とする欠点を有する（仏国特許第 74.13342 号参照）。更に又極めて少量の初期活性物質の部分しか解放されない（約 6%）。

硫酸カルシウム基体のマトリックスのような他の古いマトリックスは生物分解可能であるが、その退化速度が一定で、問題とされる組織の再生速度に適用出来ず、その退化が一般に骨質の組織に対して速過ぎて、屢このような組織内に「欠陥」の生起を伴うのである。これらのマトリックスは又組織の再生を促進出来ない欠点を有する。

他の型式の移植マトリックスはポリラクティックグリコリックマトリックス PLGA (polylactic-glycolic matrices PLGA) であって、これらのものは、2 つの成分の相対的な調剤によっ

て、問題とされる組織の再生速度に退化速度を適応させる為に退化速度の修正を行い得る利点を有する。しかし、これらのマトリックスは何れにしても不良な状態の組織の再生を促進できるものではなく、これらのマトリックスは退化の進行中に於ける解重合 (depolymerization) (酸の形成) によって炎症性反応を生じさせるのである。

移植マトリックスの最後の範疇は三石灰 (tricalcium) 又は燐灰石状燐酸塩 (apatitic phosphate) を基体とするマトリックスであって、これの結合は焼成 (calcination) (ドイツ国特許第 2.807.132 号で提案されているような多孔性セラミック) 又はコラーゲン又はエラスチン (ドイツ国特許第 3.206.726 号) のような結合剤の何れかによって保証されるのである。これらのマトリックスは骨質の再生を促進するが、しかし、生物分解能力が甚だ遅く、修正されることが出来ないものである。このような場合、これらのマトリックスは骨の形成に対して積極的な効果があるのに拘わらず、組織の正常な再構成に抵抗を与えるのである。更に、例えば硫酸ゲンタマイシン (gentamicin sulphate) のような溶解性の型式の活性物質と組合せられる時には、これらのマトリックスは過剰な物質の解放を生じさせ、このことが毒性の強い物質の場合及び／又は長期の応用を必要とする処理の場合の主な欠点になるのである。これらの欠点に対処するために、活性物質は時々溶解度の低い塩（例えばドイツ国特許第 3.206.706 号に記載されているような燐酸ヘスペリジン）に変換されるのである。何故ならば若干の疏水性の特性が製品に与えられ、従ってその位置で解放を遅延させるのであるが、移植の初期に於ては、この解放は甚だ遅く、著しく時間が経過した後

特表平4-506471 (3)

でなければ所期の効果が得られず、このことは病人を取扱う場合には著しい欠点になるのである。

更にヨーロッパ特許第0,147,021号は液体の医療化合物(水性懸濁物)を記載しているが、この医療化合物は、活性物質を解放させることにより病人(骨髄炎)を局部的に処理する為にドレン管(drain tube)によって骨の空所内に導入されることが出来るようになっている。しかし、この化合物は一時的に組織を置換え得る移植用の材料ではなく、何等の機械的な特性を有しない単なる溶液であり、これの唯一の目的は局部的に活性物質を解放させ、次いでこれを排出させることである。更に、この活性物質は直ちに解放されて、長期にわたって延長される効果を有するものではない。

本発明は燐酸カルシウムを基体とする型式の新規な移植可能な材料を提供することを目的とするもので、この材料は完全に生物と調和出来、炎症性反応のような欠点のある反応を伴わずに骨の形成を促進出来るものであり、本発明の重要な目的は、一時的に欠陥のある組織を置換えることが出来る機械的特性を与えと共に組織が再生される速度に調節出来る生物分解速度の利点を有する移植可能な材料を提供することである。

本発明の他の目的は、上述の材料を、長期にわたって延長された治療上の効果を有して、活性物質が次第に解放されることを保証するのに適当な群を与える前記活性物質と組合せることである。

他の目的は、熱を与えないでこれらの種々の成分を締め固めることによって容易に製造出来る移植用材料を提供することである。

と混合される配糖体又はポリ配糖体の比率に関係して数日(3日乃至4日)から数箇月を数える遙かに長い時間(10乃至12箇月)の間で変化することを示した。種々の配糖体又はポリ配糖体が使用出来るが、退化の時間はこの化合物の分子量と共に増加し、例えば配糖体又はポリ配糖体の選択により、又これの燐酸塩に対する比率を調節することによって生物分解速度を修正することが出来る。特に、デキストランがポリ配糖体の代りに使用出来、デキストランの比率は所望の退化速度に関係して1乃至30%の間で修正されるが、退化速度はデキストランの比率とともに増加し、従って、燐酸塩に混合されるデキストランの量が多い程退化時間が短くなるのである。

更に本発明による移植可能な材料は所望の治療上の効果を生じ得る活性物質と組合せることが出来る。本発明の1つの特徴によって、 $HP0_4$ 群及び $P0_4$ 群を設けられた燐酸カルシウムに固定され得るアミン群を含む活性物質が使用される。

従って、本発明による材料の3つの成分は協働して活性物質が次第に解放されるようになるのである。燐酸塩に対する活性物質の固定は、恐らく、前記物質のアミン群によって行われる結果として $HP0_4$ 群及び $P0_4$ 群の両者の存在に関連され、この固定は引続いて移植の場所でこの物質が次第に解放されるようになるものであることを示すことが出来る。驚くべきことは、試験の結果は、配糖体又はポリ配糖体の存在がこの解放を調整する特性を有し、直ちに有効な速度を得て、数週間の長期間にわたって実質的に一定の速度でこの解放を延長させ得ることを示すことが出来たのである。(配糖体又はポリ配糖体は著しく溶解性の化合物であるから、反対の効果も期待される。)

上述の目的の為に、本発明によって企図される上述の移植可能な材料を製造する方法は、燐酸カルシウムを生物分解可能な配糖体(oside)又はポリ配糖体(polyoside)と混合することより成っていて、この方法は、

・ $HP0_4$ 群及び $P0_4$ 群の両者を含む燐灰石又は三斜晶系の構造を有する燐酸カルシウムを利用し、

・材料の生物分解が望まれる速度と共に増加する配糖体又はポリ配糖体の比率の混合が行われる、ことを特徴とするものである。

使用される燐酸カルシウムは種々のカチオンのカルシウム置換体(マクセニウム、ナトリウム)又は燐酸塩イオン(炭酸塩)のアニオンの置換体又はヒドロキシルイオンの置換体(クロライン)を含むことが出来、又置換されないで、次の式



を有し、その際 y は0よりも大きいか又は等しく、又2よりも小さいか又は等しく、 x は0よりも大きいか又は等しく、又1よりも小さいか又は等しい。

上述の型式の燐酸カルシウム及び配糖体又はポリ配糖体は粉末の形態で混合されるのが望ましく、混合の後でこれらのものは締め固められ、予め定められた形状を与えられるのである。このようにして行われる移植は「欠陥」の位置に対して適当な座を準備した後で組織内、特に骨質の組織内に配置されるか、又は燐酸カルシウムのような生物分解可能な結合剤又は燐酸塩を基体とする結合剤によって組織内に存在する空所内に固定されることが出来る。

試験の結果は、本発明による移植可能な材料の退化が燐酸塩

なお、配糖体又はポリ配糖体が材料の締め固めの間に可塑材として作用して、その結合を著しく改善することを強調しなければならないが、このことは、この化合物の存在が結合作用を強化する現象である燐酸塩の粒子寸法を著しく増大させる事実によるように見える。このような粒子寸法の増大の現象は少なくとも一部分活性物質が解放される速度の減少及び調整作用を説明することを可能にするが、燐酸塩の $HP0_4$ 群及び $P0_4$ 群によって固定されるこの物質が大きい粒子の内部では解放が更に困難になされるのである。更に、寸法が増大するにつれて生じる粒子の比表面積の減少が粒子の結合する場合の分解運動エネルギーを減少させる因子である。

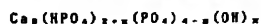
上述を要約すると、本発明に於ては、減速作用及びその特性(実質的に一定の解放速度及び長期間にわたって延長される効果)が活性物質をマトリックス上に固定することによって得られるのであって、溶解可能な形態で使用されるのが望ましいこの物質は配糖体又はポリ配糖体が結合作用又は相互作用の強度に積極的に影響を与えるようにしてこの結合作用又は相互作用の破壊によって解放されるのである。(これに反して、上述のドイツ国特許第3,206,726号に於て特定されたマトリックスは活性物質に対して不活性で、薬物の減速効果は活性物質に与えられる不溶解性の形態によるものである。)

燐酸カルシウム、活性物質及び配糖体又はポリ配糖体は粉末の形態で混合されて締め固められるのが望ましく、この容易に行い得る締め固め方法は通常の締め固め圧力にてこの材料に良好な結合を与え、従って、この材料は熱を伴わずに、活性物質(一般的に熱に対して感受性がある)を変化させないで製造す

特表平4-506471 (4)

ることが出来るのである。

望ましい材料の形態に於ては、燐酸塩の代りに次の式



但し x は 0 よりも大きく 1 よりも小さい

を有する燐灰石状のオクタ燐酸カルシウム (apatitic octacalcium phosphate) を選択している。このものは 1 つの式のユニット当たり最大数の HPO_3 群を有する燐酸塩であって、本発明の範囲内ではこのものは最良の性能を発揮するのである (材料の質量のユニット当たり活性物質の更に良好な固定、改善された方鉛鉱の特性)。良好な結果がパラメーター x に対して約 0.5 ($\pm 20\%$ 以内) の値を選ぶことによって得られるが、この場合使用される材料の式は大体次のようになる。



如何にしてこのような燐酸塩を製造するかは公知であって、その例がこのような製造方法を説明する刊行物を参照して以下に与えられる。

混合された活性物質は溶解可能な塩の形態、特にネチルマイシン (netilmicin) 及び／又はゲンタマイシン (gentamicin) の場合には硫酸塩の形態 (最も溶解可能な形態) を有するのが有利であり、これらの物質は大なるスペクトルの効果の為に骨の病人の処置に甚だ屢使用されるのである。

制限を与えない例として、本発明による材料は上述の式を有する燐灰石状のオクタ燐酸カルシウム (パラメーター x が 0.5 に近い)、デキストラン及び硫酸塩の形態のネチルマイシン及び／又はゲンタマイシンの混合物になすことが出来、その比率は次のようになされる。即ち

デキストラン (供給者「シグマ」、品質「臨床用等級」) が種々の変化した比率で上述のようにして準備されたオクタ燐酸カルシウムに添加され、混合物内のデキストランの比率が 1% 乃至 30% の間で変化した (デキストランを有しない比較試験が行われた)。2 つの化合物が完全に混合され、室温で約 2000 DaN/cm² の圧力で圧縮された。6 mm の直径及び 2 mm の厚さを有する得られた圧縮されたタブレットはデキストランの存在する状態でストック硬度 15 及び砕け性零を有していたが、これに反してデキストランの存在しない場合 (純粋な PCPa) には硬度は僅か 10 で、砕け性は 1% を数えた。

例 2

例 1 と同様に準備された 80g のオクタ燐酸カルシウムが 20g のグルコースと完全に混合され、前述の条件で圧縮された。得られた圧縮されたタブレットのストック硬度は 14 で、砕け性は零であった。

例 3

治療効果を有する材料の製造

例 1 に於けると同様に準備された 90g のオクタ燐酸カルシウムと、硫酸ネチルマイシン 5 g と、デキストラン 5 g とが完全に混合されて室温で 2000 DaN/cm² の圧力で圧縮された。6 mm の直径及び 2 mm の厚さを有する得られたタブレットはストック硬度 15 及び砕け性零を有していた。

例 4

例 1 に於けると同様に準備された 85g のオクタ燐酸カルシウムと、5 g の硫酸ネチルマイシンと、10g のデキストランとが完全に混合されて室温で 2000 DaN/cm² の圧力で圧縮され、6 mm

・デキストランの重量比率が混合物の 1% 乃至 30% の間 (要求される生物分解速度に関係して) にあり、

・活性物質の重量比率が混合物の 0.1% 乃至 30% の間 (この物質の活性及び要求される効果に関係して) にある、ようになされるのである。

以下の説明は本発明による移植可能な材料の例を与え、そのガレス製剤的 (galenical)、薬効的運動学的及び生理学的特性及びその成分によるこれらの特性の展開を示している。

例 1

燐酸塩 OCPa の準備

式 $\text{Ca}_x(\text{HPO}_3)_{0.5-x}(\text{PO}_3)_{0.5-x}(\text{OH})_{0.5-x}$ による方鉛鉱の構造を有する 100g のオクタ燐酸カルシウムが同量のエタノール及びカルシウム塩の溶液 (A) 及びオルト燐酸塩イオンを含むアンモニア性溶液 (B) を基体とする水性溶液を添加することにより得られた媒体内に沈澱により準備された。溶液 (A) に粉末カルシウムイオンの数は溶液 (B) 内の燐酸塩イオンの数に等しかった。溶液 (A) が 37°C で攪拌されている間に迅速に溶液 (B) 内に注がれた。沈澱物が形成された後で、沈澱物はビュクナー漏斗 (Buchner funnel) によって濾過され、塩基性溶液によって洗浄され、80°C でキルン乾燥された。0.5 乃至 0.08 mm の間の平均一性粒子マトリックスの分布及び 4 秒 (AFNOR 標準) の流過時間 (流動学的分析) を有する粉末が得られた。圧縮パラメーターを測定出来る歪みゲージを備えた代替的な「コルシュ型 BK 0」によって行われたこの粉末の圧縮の研究は 50% の集団化の仕事及び 84% の伝達 (transmission) を示した。

治療効果を伴わない材料の製造

の直径及び 2 mm の厚さを有するタブレットの形状になされた。測定されたストック硬度は 18 で砕け性は零であった。

例 5

例 1 に於けると同様に準備された 80g のオクタ燐酸カルシウムと、5 g の硫酸ネチルマイシンと、15g のデキストランとが完全に混合されて室温で 2000 DaN/cm² の圧力で圧縮され、6 mm の直径及び 2 mm の厚さを有するタブレットの形状になされた。測定されたストック硬度は 18 で砕け性は零であった。

例 6

例 1 に於けると同様に準備された 75g のオクタ燐酸カルシウムと、5 g の硫酸ネチルマイシンと、20g のデキストランとが完全に混合されて室温で 2000 DaN/cm² の圧力で圧縮され、6 mm の直径及び 2 mm の厚さを有するタブレットの形状になされた。測定されたストック硬度は 18 で砕け性は零であった。

例 7

この例に於ては、ネチルマイシンの比率及び燐酸塩の比率が共にこれらの 2 つの合計が一定に保持されて 95% に等しく、デキストランの比率が一定で 5% に等しいように変化した。

オクタ燐酸カルシウムが例 1 に於けると同様に製造された。

次の比率を有する 4 つの薬物が引続いて得られた。即ち

・85% のオクタ燐酸カルシウム、10% の硫酸ネチルマイシン及び 5% のデキストラン、

・上述のものが夫々 80%、15% 及び 5%、

・上述のものが夫々 75%、20% 及び 5%、

・上述のものが夫々 70%、25% 及び 5%、であった。

締め固めが前述の例と同様に行われ、実質的に同じストック硬度で、17に等しく、砕け性が零であった。

例 8

煅灰石構造を有し、式 $\text{Ca}_9(\text{HPO}_4)_2(\text{PO}_4)_3\text{OH}$ を有する90gの煅灰三石灰が例1と同様の方法によって準備されたが、異なる点は溶液(A)に於けるカルシウムイオンの数及び溶液(B)に於ける燐イオンの数の間の比率が1でなく、1.6で、5gの硫酸ネチルマイシン及び5gのデキストランが前記85gの煅灰三石灰と完全に混合されて2000DaN/cm²の圧力及び標準温度にて圧縮されたことである。測定されたストック硬度は13、砕け性は重量で0.5を数えた。

例 9

三斜晶系構造を有し、式 $\text{Ca}_9(\text{HPO}_4)_2(\text{PO}_4)_3$ を有するオクタ燐酸カルシウムが40℃で0.5Mの酢酸ナトリウムの溶液内に於けるブラッシュ石 $\text{Ca}(\text{HPO}_4) \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ の速い加水分解より成るブラウンの方法(ダブリュー、ブラウンその他、ジャーナル、オブ・アメリカン・ケミカル・ソサイエティー、72、5318-9頁、1957年)によって準備され、85gの前記燐酸塩、5gの硫酸ネチルマイシン及び10gのデキストランが完全に混合されて前述の条件で圧縮された。圧縮されたタブレットの硬度は15で、砕け性は零であった。

例 10

例1と同様に準備された90gのオクタ燐酸カルシウム、5gの硫酸ゲンタマイシン及び5gのデキストランが完全に混合されて上述と同様に圧縮された。圧縮されたタブレットの硬度は15で、砕け性は零であった。

も迅速に退化されたが、これに反して退化速度が骨の再生速度に適應されるようになされたデキストランによってはこのような再成長は生じなかったのである。

例 14

ネチルマイシンの解放の運動エネルギーに対するデキストランの比率の影響が溶解装置によって試験管内(in vitro)で研究された。この研究は例3乃至6にて準備された圧縮されたタブレットを使用して行われた。解放の方法は次の通りであった。即ち、夫々の薬物によって2つの、圧縮された100mgのタブレットが、500mlの蒸留水を含み、37℃にサーモスタットにより制御されて連続的に攪拌(60回転/min)されている装置のタンク内で溶解されたのである。試料は周期的に取出された。ネチルマイシンは免疫酵素学によって計量された。

逆説的に見出されたことは、37℃にて50時間溶解された後に解放された抗生物質の量は、デキストランが親水性ではあったけれども、デキストランの比率が増加するにつれて減少したことである。しかし、この親水性の特性は、ネチルマイシンの解放を有利に促進する際の運動学的処理の開始時点で最少の禁止濃度以上の高い濃度に甚だ迅速に到達させるのを可能にする影響を与えたのである。

例 15

解放の運動学に対する抗生物質の特性の影響が例3にて製造された圧縮されたタブレットを使用し、又比較の為に同じ条件であるが、ネチルマイシンの代りにアミン群のない活性物質、即ちオキサシリンを置換えて製造された圧縮されたタブレットを使用して溶解装置によって試験管内で研究された。この研究

例 11

例1と同様に準備された煅灰石構造の85gのオクタ燐酸カルシウム、5gの硫酸ネチルマイシン及び10gのグルコースが完全に混合されて圧縮された。圧縮されたタブレットの硬度は16で、砕け性は0.5%であった。

例 12

例1にて製造された材料の劣化に対する比率の影響が犬の尺骨の中心に近い骨中間部(peroximal metaphyseal region)に移植することによって研究され、その隙空所が穿孔され、又半径上の遠い骨中間部(distal metaphyseal region)にも穿孔された。放射線写真術及び解剖学的病理学(anatomopathological)の研究によってデキストランの比率が零(試験)の場合には2箇月後に移植された材料は周辺のみしか退化されなかったが、これに反してこの比率が増加するにつれて退化が増加したことが見出された。この比率が20乃至30%の範囲になると、移植部が消失してスポンジ状の骨に置換えられた。比較放射線写真は2箇月の期間内の何れの時点でも移植部及び骨の間に「欠陥」を示さなかった。

例 13

例1及び2にて製造された材料の退化に対する配糖体又はポリ配糖体の特性の影響が例12に於けると同様に犬に移植することによって研究された。20%のグルコースによって移植部は2箇月後に全く退化され、骨の「欠陥」が強ったが、これに反してデキストランによって移植部は劣化されたが、骨に置換えられたのである。研究された比率(20%)に於てはグルコースにより製造された材料は問題とされた骨の組織に対して余り

はオキサシリンにより完全な、甚だ迅速な解放(1時間)が行われたが、これに反して同じ試験条件で50時間後に僅か30%のネチルマイシンしか解放されなかったことを示した。アミン配糖体(aminoside)内にアミン群の存在することは活性物質の解放を支配する機構に対して決定的な影響を与えるのである。

例 16

アミン配糖体の解放の運動学に対する燐酸塩の化学成分の影響が例3及び8にて製造された圧縮されたタブレットを使用して、又比較の為に同じ条件であるが、煅灰八石灰(octacalcium)又は煅灰三石灰の代りに HPO_4 群(式 $\text{Ca}_9(\text{PO}_4)_3(\text{OH})_2$)のない煅灰石構造のヒドロキシアパタイト(hydroxyapatite)を置換えて製造された圧縮されたタブレットを使用して溶解装置によって試験管内で行われた。後者の化合物は燐酸二アンモニウムの溶液を徐々に酢酸カルシウムの溶液内に注ぐことより成り、これらの溶液内のカルシウムイオンの数及び燐イオンの数の比率が1.66に等しくなされるトロンプの方法(TROMBE's method)(ジェー、シー、トロンプ、アニエール・オブ・ケミストリー、8、251、1973年)によって準備された。この研究は解放の運動学が直接に研究された燐酸塩内の燐酸水素塩イオン、 HPO_4 の比率に関係することを証明した。従ってヒドロキシアパタイト(HPO_4 の比率零)によってアミン配糖体が実際に直ちに解放されるが、これに反して煅灰三石灰(HPO_4 の比率が1に等しい)によって解放が遅延され、50時間後に解放された比率は60%であって、煅灰石構造を有する煅灰八石灰によっては著しく遅延され、50時間後に解放された量は30%(HPO_4 の比率は2.5に近い)であった。

例 1.7

活性物質の解放の運動学に対して使用された配糖体の特性の影響が例 1.5 と同じ条件で例 4 及び 1.1 にて製造された圧縮されたタブレットを使用して試験管内で研究された。この比較研究は使用された配糖体が解放の運動学に対して実質的に比較し得る効果を与えたが、望ましい物質は更に遅い解放を生じさせるデキストランであった。

例 1.8

生体内に於ける挙動に対する圧縮されたタブレットの影響がこれらのタブレットを動物、即ち兎及び犬の骨の部分に移植してその生体への調和性及び退化速度を調べることによって研究された。この研究は例 3 乃至 1.1 にて製造された圧縮されたタブレットによって行われ、更に比較の為に低過ぎるか（全体の比率が 1% よりも小さい）又は高過ぎるか（35% よりも高い比率）何れかのデキストラン及びネチルマイシンの比率を有するようにして同じ条件で薬物が製造された。デキストラン及びネチルマイシンの全比率が低過ぎる時に移植は、完全に許容されたけれども、3 箇月の移植期間の後で完全には退化されなかったのである。骨の部分に於けるこの移植の例に於ては、移植部はデキストラン及びネチルマイシンの全比率が高過ぎる時には速過ぎる退化を生じ、骨の後部に「欠陥」を残したのである。他方に於て、デキストランおよびネチルマイシンの全体の比率が 4% 乃至 35% の間である時には完全に生物に調和する移植が 3 箇月の後で大幅に退化されてスポンジ状の骨に置換えられ、最良の結果は例 3 乃至 6 にて製造された薬物によって達成されたのである。従って、圧縮されたタブレットの性質は要求され

要 約

本発明は生きた組織、特に骨の組織内に移植可能で、組織が再生される速度に適應される生物分解速度を有する材料に関するものであって、この材料は延長された期間の治療効果を達成する為の活性物質を含むことが出来る。この材料は (a) HPO₄ 群及び PO₄ 群を含む燐灰石又は三斜晶系構造を有する燐酸カルシウムと、(b) 生物分解可能な配糖体又はポリ配糖体、特にデキストランと、(c) 所望の場合、硫酸塩の形態のネチルマイシン及び/又はゲンタマイシンのようなアミン群を含む活性物質とを含んでいる。本発明による移植可能な材料は熱を伴わずに、種々の成分を粉末の状態で締め固めることによって製造出来る。

る対象物に対する退化速度に調節するのを可能になすことが判る。

国際調査報告

International Application No. PCT/FR 91/00637		
1. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (If several classification systems apply, indicate only 1)		
According to International Patent Classification (IPC) or to both Revised Classification and IPC		
Int. Cl. 5 A61K 9/22 A61K 9/20 A61L 27/00		
2. FIELD SEARCHED		
Minimum Documentation Searched *		
Classification System		
Classification Symbols		
Int. Cl. 5 A61K A61L		
Documentation Searched other than Minimum Documentation		
to the Extent that such Documents are indicated in the Field Searched *		
3. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT *		
Category *	Character of Document, ** with indication, where appropriate, of the relevant passages **	Referred to Claim No. **
A	FR, A, 2570606 (LABORATOIRE LANDANGER) 28 March 1984, see claims 1-4	1-16
<p>* Special categories of cited documents: **</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"I" prior document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited in connection with the publication date of another document or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document relating to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> <p>"T" later document published after the international filing date in priority date and not in connection with the application but cited to substantiate the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step</p> <p>"Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is considered with any or more other cited documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>"Z" document mentioned in the same patent family</p>		
IV. CERTIFICATION		
Date of the Actual Completion of the International Search 4 February 1992 (04.02.92)		Date of Mailing of this International Search Report 17 February 1992 (17.02.92)
International Searching Authority		Signature of Authorized Officer
European Patent Office		

Form PCT/ISA/210 (second sheet) January 1989

国際調査報告

FR 9100837
SA 52904

This entry lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report.
The numbers are as mentioned in the European Patent Office EOP file no 11/812/91.
The European Patent Office is in no way liable for their particularities which are merely given for the purpose of information.

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
FR-A- 2570606	28-03-86	None	

For more details about this entry : see Official Journal of the European Patent Office, No. 11/81

第1頁の続き

②発明者 ジュリア アン

②発明者 ロドリゲズ フェルナン

②発明者 ボヌヴェイアル ポール

フランス共和国 31380 モンタストリユク ラ コンセイエール
シユマン ド ロンド 11

フランス共和国 31320 カスタネ オールヴィル レ ダム
(番地無し)

フランス共和国 31100 トウールーズ シユマン カタラ 53